

PERANAN GEN HOX DALAM PERKEMBANGAN JARINGAN SARAF VERTEBRATA

Diki
(dikinian@ecampus.ut.ac.id)

PENGANTAR

Sustainable Development Goals (SDGs) merupakan program pembangunan yang diajukan PBB dalam rangka mengatasi masalah sosial dan pembangunan. Bidang kesehatan merupakan salah satu tujuan SDGs dari tujuh belas bidang. Dari berbagai masalah kesehatan, terdapat penyebab kematian yang dikarenakan penyakit tidak menular seperti kanker, diabetes, atau penyakit kardiovaskuler. Pada tahun 2015, angka kematian pada usia 30 sampai 70 tahun di seluruh dunia karena penyakit tidak menular mencapai 19% (United Nations, 2017). Penanggulangan terhadap penyakit ini merupakan upaya besar. Negara berkembang bahkan akan mengalokasikan \$ 7 trilyun selama lima belas tahun mendatang untuk penyakit tidak menular (WHO, 2018).

Tujuan SDGs dalam bidang kesehatan adalah mencapai kesehatan dan kesejahteraan pada segala umur. Hal ini menunjukkan bahwa kesehatan sangat dipengaruhi oleh berbagai jaringan, organ, dan proses fisiologis dalam tubuh sejak awal perkembangan tubuh manusia. Salah satu faktor yang mempengaruhi perkembangan tubuh manusia adalah faktor genetika. Aktivitas gen mempengaruhi kesehatan manusia sejak sebelum lahir hingga usia lanjut (Diki, 1995; Griffiths, Miller, Suzuki, Lewontin, & Gelbart, 2000; Quinonez & Innis, 2013; Weaver, 2005). Roux dan Zaffran (2016) menjelaskan adanya pengaruh gen Hox selama embriogenesis sebagai penyebab kelainan jantung. Kelainan jantung tersebut dapat meningkatkan terjadinya kelainan jantung bawaan. Dengan demikian, kelainan genetik dapat menyebabkan gangguan kesehatan manusia.

Pengaruh gen pada perkembangan sistem saraf manusia sangat penting. Menurut Tischfield et al. (2005) mutasi pada gen *Hoxa1* menyebabkan berbagai kelainan organ tubuh dan terjadinya keterlambatan mental pada anak. Dalam artikel ini, akan dijelaskan perkembangan mutakhir mengenai peran gen Hox dalam perkembangan sistem saraf vertebrata.

PEMBAHASAN

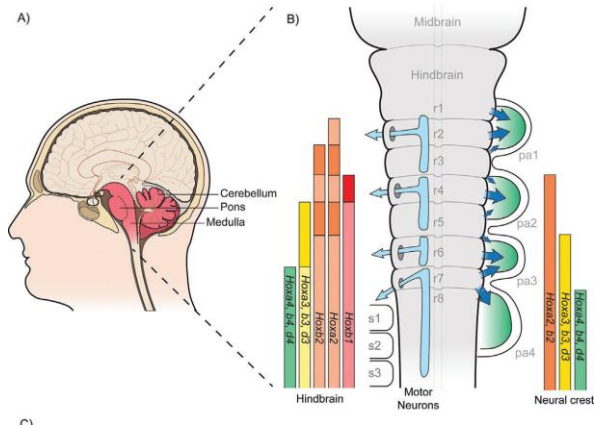
Sistem Saraf Pusat

Gen Hox mengatur perkembangan sel sepanjang poros antero-posterior. Setiap vertebrata, termasuk manusia, memiliki poros yang terbentuk dari kepala (anterior) hingga bagian ujung bawah berupa tulang ekor (posterior). Poros itu disebut poros anteroposterior. Di sepanjang poros itu terdapat anggota badan berupa tangan dan kaki pada manusia, atau empat kaki pada binatang bertulang belakang. Gen Hox inilah yang mengatur perkembangan sel sepanjang poros anteroposterior tersebut. Selain poros itu, juga terdapat poros dari bagian perut yang disebut bagian ventral dan bagian punggung disebut bagian dorsal. Poros itu disebut dorsoventral (Durstun, 2012).

Sistem saraf pada vertebrata terdiri atas sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat terdiri atas otak dan saraf tulang belakang atau spinal cord. Bagian otak belakang disebut juga rhombencephalon. Pada embrio, otak belakang dapat dibagi menjadi rhombomere. Ada delapan segmen rhombomere. Kedelapan rhombomere itu diberi nomor sebagai r1 di bagian kepala hingga r8 di bagian yang berdekatan dengan ujung bawah (Morgan & Bloom, 2006; Rogers, 2011).

Pada batang saraf, tidak terdapat segmentasi yang jelas seperti rhombomere pada otak belakang. Batang saraf menghasilkan berbagai jenis sel neuron yang dipengaruhi oleh aktivitas gen Hox. Batang saraf dari mulai bagian atas hingga bawah dibagi menjadi empat bagian, yaitu bagian cervical, thoracic, lumbar, dan sacral. Pada batang saraf banyak ditemukan aktivitas gen pada grup paralog Hox4-Hox11, sedangkan pada otak belakang

banyak ditemui aktivitas gen paralog Hox1-Hox5 (Durstion, 2012; Parker, Bronner, & Krumlauf, 2016).

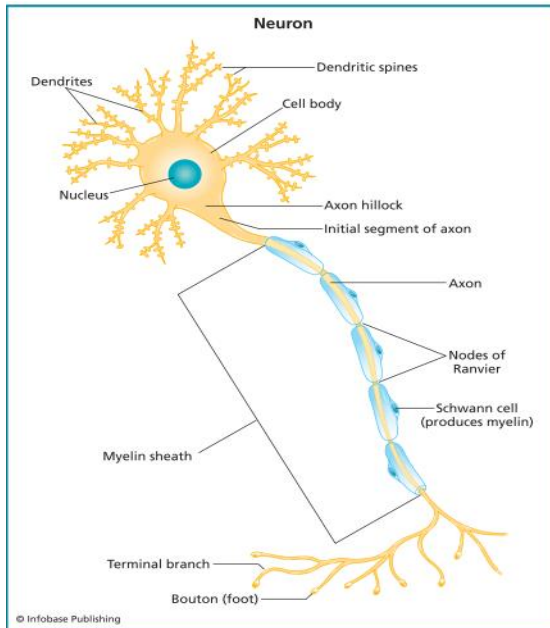


Sumber: Parker et al. (2016)

Gambar 1. Lokasi Otak Belakang, Batang Saraf, dan Motor Neuron

Sistem saraf perifer terdiri atas jaringan saraf yang disebut akson. Sistem saraf perifer berfungsi menghubungkan sistem saraf pusat dengan seluruh tubuh. Setiap sel saraf terdiri atas neuron dan akson. Satu ciri sel neuron adalah kemampuan berkomunikasi melalui sinaps. Sinaps adalah hubungan antara membrane dari satu neuron ke neuron lain. Sinaps memungkinkan pertukaran sinyal, baik berupa sinyal kimia maupun sinyal elektrik (Morgan & Bloom, 2006; Rogers, 2011). Sedangkan akson merupakan penonjolan protoplasma yang memungkinkan adanya ribuan hubungan antar sinaps. Salah satu jenis neuron adalah motor neuron, yaitu neuron yang aksonnya menuju ke otot atau kelenjar (Morgan & Bloom, 2006; Rogers, 2011). Motor neuron banyak dipengaruhi oleh protein dari gen Hox (Philipidou & Dasen, 2013). Dengan demikian, salah satu peran gen Hox dalam perkembangan sistem saraf tepi adalah dalam pembentukan motor neuron sedangkan

dalam perkembangan sistem saraf pusat adalah pada pembentukan otak belakang dan batang saraf.



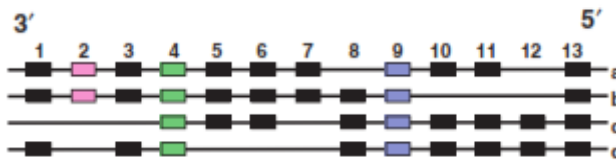
Sumber: Evan-Martin (2010)

Gambar 2. Struktur Sebuah Neuron

Pengertian Gen Hox

Gen Hox berperan dalam proses pengaturan transkripsi dan perkembangan berbagai tipe sel (Deschamps & van Nes, 2005). Dalam pembentukan berbagai sel yang berbeda-beda (diferensiasi sel), terdapat hirarki dari beberapa jenis. Ada sel yang mengatur pembentukan satu jenis enzim tertentu. Namun ada juga sel yang mengatur aktivitas sel lain. Pengaturan itu dapat dilakukan misalnya dengan menghasilkan substansi yang mengatur pembentukan suatu jenis protein di gen lainnya. Itu sebabnya gen Hox disebut *master gene* (Durstun, 2012).

Satu ciri penting gen Hox adalah adanya sebuah kompleks gen. Satu kompleks itu terdiri atas 9-13 gen yang berhubungan erat secara berurutan. Gen ini mengatur pola pembentukan organ tubuh (Durstion, 2012). Gen Hox terdapat pada semua vertebrata. Gen Hox dikelompokkan menjadi 4 cluster, yaitu Hoxa, Hoxb, Hoxc, dan Hoxd serta masing-masing cluster terdiri atas 13 grup paralog berdasarkan nomornya, dari nomor 1 sampai dengan nomor 13. Contoh sebuah paralog adalah gen Hoxa1, Hoxb1, Hoxc1, dan Hoxd1 (Bonito, Glover, & Studer, 2013).



Sumber: Deschamps & van Nes (2005)

Gambar 3. Struktur gen Hox

Gambar 3 menunjukkan arah poros sistem saraf dari sejak bakal saraf selama proses embriogenesis. Arah itu didasarkan dari ujung 3' (dari urutan basa DNA) gen Hox yang paling depan atau di bagian kepala/anterior, yang diberi nomor 1. Adapun ujung lain yang bersifat posterior atau bagian belakang/ekor, diberi nomor 13. Bagian posterior ditandai dengan ujung 5' (Deschamps & van Nes, 2005; Philipidou & Dasen, 2013). Menurut Durston (2012), suatu cluster adalah sebuah metagen. Pengertian metagen adalah bahwa keseluruhan gen dalam cluster ini yang menentukan pola pembentukan organ dalam poros tubuh. Akan tetapi, masing-masing gen dalam cluster tidak dapat melakukan penentuan pola tersebut.

Peran Gen Hox pada Perkembangan Sistem Saraf

Tulisan ini membahas peran gen Hox dalam perkembangan otak belakang dan batang saraf. Pengetahuan tentang pembentukan dan pemeliharaan ekspresi gen Hox untuk mengetahui pembentukan sistem saraf sangat

penting. Sebagian besar gen Hox diekspresikan di sistem saraf pusat (Durstion, 2012; Phillipidou & Dasen, 2013). Gen Hox menghasilkan protein yang disebut faktor transkripsi pada pembentukan sel neuron. Faktor transkripsi akan mendorong proses transkripsi bagi pembentukan protein, termasuk dalam pembentukan sel neuron. Contoh bagian sistem saraf yang dipengaruhi oleh gen Hox adalah otak belakang dan saraf tulang belakang (Phillipidou & Dasen, 2013). Durston (2012) juga menjelaskan bahwa peran gen Hox dalam pembentukan sistem saraf pusat yaitu pada otak belakang dan saraf tulang belakang. Pembentukan subtype neuron bergantung pada gen Hox sepanjang poros anteroposterior.

Perkembangan otak bagian depan kurang dipengaruhi oleh gen Hox. Dunwell & Holland (2016) menyatakan bahwa gen Hox1 ditemukan dalam jumlah sedikit di bagian otak depan. Pendapat ini juga didukung oleh Hutlet et al. (2014) yang menyatakan bahwa hanya sedikit gen Hox yang melakukan aktivitas di otak depan dan cerebellum. Berbeda dengan otak belakang dan batang saraf, pembentukan otak depan dan tengah lebih diatur oleh kelompok gen Otx dan Emx (Cecchi, Mallamaci, & Boncinelli, 2004).

Aktivitas genetik pada poros anteroposterior, yaitu poros dari kepala sampai ujung tulang ekor sangat penting. Hal ini terlihat dari adanya pemisahan neuron pada tiap otot sepanjang poros rostrocaudal pada batang saraf. Penelitian lain menunjukkan bahwa faktor transkripsi yang membantu terbentuknya beberapa jenis otot sepanjang poros anteroposterior dihasilkan oleh gen Hox (Phillipou & Dasen, 2013).

Gen yang berada pada ujung 5' diaktifkan lebih akhir dan posisinya lebih berada di bagian belakang/ekor. Urutan gen dari ujung 3' ke ujung 5' di kromosom adalah sama dengan urutan aktivitas gen itu di sepanjang poros tubuh. Peristiwa ini disebut kolinearitas (Deschamps & van Nes, 2005; Durston, 2012).

Ada tiga jenis kolinearitas, yaitu kolinearitas spasial, fungsional, dan kolinearitas temporal (Durstion, 2012). Kolinearitas spasial adalah adanya

urutan dari 3' ke 5'. Contoh kolinearitas spasial dapat dilihat pada Gambar 3. Gen yang berada pada ujung 3' pada kluster lebih dulu aktif dan posisinya lebih berada di bagian depan dari neuroaxis.

Kolinearitas fungsional adalah kemampuan gen Hox untuk menentukan suatu struktur tubuh berdasarkan wilayahnya dalam suatu poros (Durstion, 2012). Nolte & Krumlauf (2013) menjelaskan sifat kolinearitas gen Hox pada otak belakang. Sifat kolinearitas terlihat pada otak belakang, yaitu pada paralog 1-4 (Gambar 3). Grup dari satu grup paralog akan memiliki persamaan dalam satu wilayah rhombomernya. Rhombomer merupakan bagian dari sistem saraf yang mengalami kompartementasi. Satu segmen rhombomer akan terpisah dari bagian lain. Di bagian perbatasan antar segmen rhombomer tidak terjadi percampuran sel, karena adanya pengikatan dan penolakan antar sel secara selektif (Parker, Bronner, & Krumlauf, 2016). Sedangkan kolinearitas temporal adalah mengenai urutan yang pertama diaktifkan. Gen pada ujung 3' adalah yang pertama diaktifkan dan gen pada ujung 5' yang paling akhir diaktifkan. Posisi gen dengan urutannya dapat dilihat di Gambar 3.

Lebih lanjut, Parker, Bronner, & Krumlauf (2016) juga menjelaskan pentingnya metamerisme, yaitu pembentukan segmen dalam satu jalur yang berkembang secara bebas satu sama lain tersebut. Metamerisme dimungkinkan karena adanya proses segmentasi dan kompartementasi. Hasil dari proses metamerisme adalah terbentuknya beberapa bagian dari organ dengan jaringan yang berbeda. Contohnya adalah perbedaan masing-masing segmen rhombomere.

Gen Hox berperan penting dalam penentuan identitas sel yang ada di tiap rhombomere. Peran ini berupa dihasilkannya faktor transkripsi yang mengatur ciri sel yang berada dalam segmen tertentu sepanjang poros anterior-posterior (Carroll, 1995; Krumlauf, 1994; McGinnis & Krumlauf, 1992; Parker, Bronner & Krumlauf, 2016). Misalnya gen *Hoxa1* mengatur pembentukan segmen pada rhombomere r5. Sebaliknya, ekspresi ektopik

gen Hoxb1 dan Hoxa1 mengakibatkan perubahan rhombomere r2 menjadi mirip r4.

Peran penting gen Hox adalah karena dapat mempengaruhi gen lain. Contoh kemampuan gen Hox dalam mempengaruhi gen lain adalah dengan menghasilkan protein yang berperan sebagai faktor transkripsi. Beberapa hal penting yang berkaitan dengan peran gen Hox pada perkembangan sistem saraf, adalah sebagai berikut.

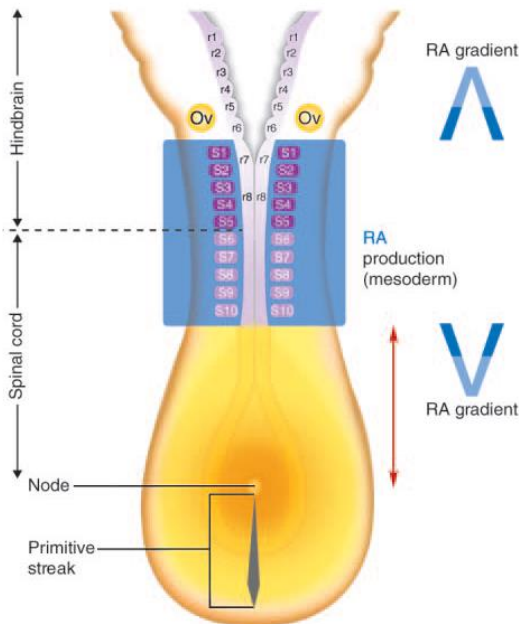
1. *Faktor Transkripsi pada Protein Gen Hox*

Eksresi gen Hox diawali oleh morfogen yang diekspresikan pada bakal sel neuron. Proses penentuan identitas sel pada bakal sel neuron ikut dibantu oleh molekul retinoic acid (RA) dan fibroblast growth factor (FGF) pada garis anteroposterior. RA dan FGF berperan penting dalam menentukan identitas sel induk sepanjang poros dorsoventral RA yang dihasilkan dari batang saraf menentukan pola pada otak belakang bagian belakang dan batang saraf bagian depan.

RA dikenal dalam perkembangan otak belakang sebagai sinyal yang mendorong pertumbuhan bagian belakang/ekor. Percobaan pada embrio ayam yang mendapat paparan RA yang berlebih menunjukkan adanya peningkatan pertumbuhan rhombomere bagian caudal yang lebih tinggi dan bagian rostral/kepala yang lebih rendah. Sebaliknya percobaan dengan paparan RA yang rendah menunjukkan pertumbuhan rhombomere bagian rostral/kepala yang lebih tinggi namun pertumbuhan rhombomere bagian caudal yang lebih rendah. Dengan demikian RA bertindak sebagai promotor dalam transkripsi gen Hox melalui penggabungan antara reseptor RA dengan unsur regulatornya, seperti yang terjadi di gen Hox1 dan Hox4 (Deschamps & van Nes, 2005; Philipidou & Dasen, 2013).

FGF merupakan sinyal yang berperan dalam penentuan ekspresi gen Hox1-Hox10 di batang saraf. Peningkatan aktivitas FGF dapat mendorong gen Hox menghasilkan lebih banyak sifat bagian posterior yang muncul dalam

perkembangan batang saraf (Philipidou & Dasen, 2013). FGF bekerjasama dengan sejumlah sistem sinyal untuk mempengaruhi pola aktivitas gen Hox di batang saraf. Pada bagian rostral atau bagian atas, FGF bekerjasama dengan RA untuk membantu ekspresi gen Hox6 dan Hox 8 di motor neuron bagian branchial. Pada bagian posterior, FGF bekerjasama dengan *growth differentiation factor 11* (GDF-11) untuk mendorong ekspresi gen Hox 10 (Gambar 4).



Sumber: Deschamps & Van Nes (2005)

Gambar 4. Pengaruh Gradien RA pada Pembentukan Jaringan Saraf

Gambar 4. menunjukkan pengaruh gradien molekul RA pada pembentukan jaringan saraf. Bagian atas yang berwarna putih adalah otak belakang (hindbrain) dan bagian bawah yang berwarna kuning adalah batang saraf (spinal cord). Naiknya kadar RA menyebabkan peningkatan aktivitas untuk

membentuk rhombomere di bagian bawah/posterior pada otak belakang. Turunnya kadar RA mendorong pembentukan rhombomere bagian anterior/atas dan menghambat pembentukan rhombomere bagian bawah/posterior.

2. *Pengaturan Transkripsi Gen Hox*

Gen Hox juga memiliki aktivitas pengaturan transkripsi. Pengaturan transkripsi gen Hox dapat berlangsung dengan dua cara yaitu regulasi trans dan regulasi cis. Cara pertama adalah regulasi trans yang terjadi dengan adanya faktor transkripsi. Adapun pengaturan dengan regulasi cis terjadi dengan jalan mengikat faktor transkripsi. Nolte & Krumlauf (2007) menunjukkan bahwa regulasi gen Hox terdiri atas inisiasi, pembentukan, dan pemeliharaan. Pengaturan ini melibatkan aktivitas cis dan trans (Leite-Castro, Rodriques, & Freitas, 2014; Philipidou & Dasen, 2013; Torbey et al., 2018). Menurut Leite-Castro et al. (2014), ada satu promotor yang dapat berperan pada suatu proses transkripsi pada gen Hoxb1, Hoxc4, Hoxb6, Hoxa7, dan Hoxd9. Selain itu, ada juga promotor majemuk yang berperan dalam proses transkripsi.

Gen Hoxa1 berfungsi mengatur segmentasi otak belakang. Hal ini terbukti pada tikus yang tidak memiliki ekspresi gen ini, maka terjadi gangguan dalam pembentukan segmen otak belakang. Selain itu, tidak aktifnya gen ini mengakibatkan reduksi r5 dan mengecilnya ukuran r4. Mutasi bersamaan pada Hoxa1 dan Hoxb1 yang diamati pada tikus mutan mengakibatkan tidak terbentuknya r4 dan r5.

Gen Hoxa2 mengatur terbentuknya batas antara r1 dan r2 serta batas antara r2 dan r3. Pada mutasi bersamaan gen Hoxa2 dan Hoxb2, terjadi gangguan pembentukan batas antar rhombomere sepanjang r1 hingga r4. Mutasi ganda pada gen Hox1 dan Hox2 menyebabkan tidak terbentuknya batas antara rhombomere secara keseluruhan (Philipidou & Dasen, 2013). Philipidou & Dasen (2013) juga menjelaskan pengaruh gen Hox pada pembentukan motor neuron. Motor neuron dibagi menjadi tiga bagian,

yaitu somatik, visceral, dan branchiomotor. Motor neuron somatik berada di bagian ventral atau perut, dan merupakan saraf pada jaringan yang berasal dari mesoderm paraxial atau prechordal. Motor neuron visceral dan branchiomotor berada di bagian dorsal.

a. Pengaturan Cis pada Gen Hox

Pengaturan cis dilakukan oleh *cis regulatory element* (CRE), yaitu DNA non coding yang mempengaruhi transkripsi gen di dekatnya. Cara yang dilakukan gen cis berbeda dengan sistem trans regulatory. Pada sistem cis regulatory, gen itu berikatan dengan faktor transkripsi. Salah satu unsur utama cis regulatory adalah enhancer (Leite-Castro et al., 2014; Nejits & Deschamps, 2017).

Menurut Parker, Bonner, & Krumlauf (2016), terdapat sistem regulasi cis yang berupa *gene regulatory network* (GRN) yang mengatur segmentasi otak belakang. Faktor transkripsi yang berperan memulai aktivitas GRN adalah Krox20, vhnf1, Kreisler, Irx3/iro7, Cdx1, dan PG1. Faktor transkripsi tersebut berinteraksi dengan *signaling pathway* berupa *retinoic acid* (RA), FGF, dan Wnt. Adanya perubahan kadar RA memulai kegiatan GRN. Perubahan kadar RA menghasilkan *retinoic acid response element* (RARE) yang mengaktifkan Hoxa1, Hoxb1, Hoxb4, Hoxd4, Hoxb5, vhnf1, dan Cdx1.

RA mempengaruhi gen sasaran yang mengatur batas rhombomere. Terdapat beberapa gen yang diatur oleh beberapa promotor. Adanya promotor ini berhubungan dengan kolinearitas spasial dan temporal (Leite-Castro et al., 2014).

Salah satu bagian dari regulasi cis adalah enhancer. Enhancer adalah rangkaian DNA yang berfungsi sebagai tempat pengenalan (*recognition site*) bagi faktor transkripsi. Faktor transkripsi ini setelah menempel pada enhancer akan menarik protein lain yang mengatur transkripsi pada gen sasaran (Leite-Castro et al., 2014). Dengan demikian, adanya enhancer akan mempercepat terjadinya proses transkripsi.

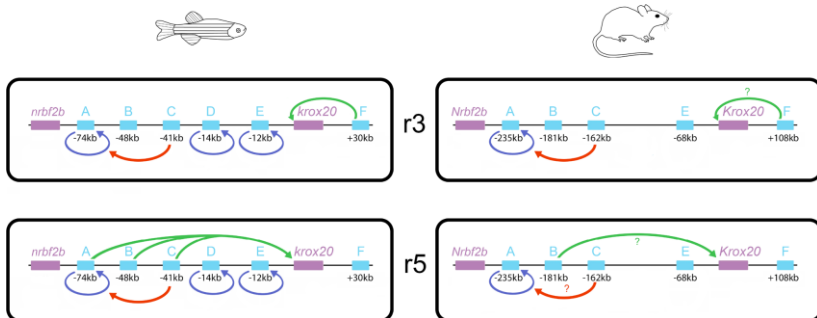
Ada beberapa jenis enhancer yang diketahui, misalnya Enhancer-1 dan Enhancer-2. Enhancer-1 aktif pada daerah Hoxa2, mengatur gen Hoxa1 dan selanjutnya mengatur perkembangan rhombomere r4. Diduga Enhancer-1 juga mempengaruhi gen Hoxa2. Adapun Enhancer-2 mempengaruhi ekspresi gen Hoxa1 di r5 dan kemungkinan di r6 (Leite-Castro et al., 2014).

b. Pengaturan oleh Trans-Regulator pada Gen Hox

Pengaturan oleh trans-regulator berarti adanya suatu gen atau rangkaian DNA yang mengatur aktivitas gen lain yang berjauhan dengan menghasilkan faktor transkripsi. Sistem trans-regulator mengatur aktivitas gen lain melalui sifat intermolekuler, yaitu melalui interaksi antara faktor transkripsi dengan DNA yang dipengaruhi.

Pengaturan oleh trans-regulator juga terdapat pada gen Hox. Pengaturan oleh trans-regulator dilakukan oleh molekul transcription factor (TF) misalnya Krox20, Krml1, protein AP-2, Cdx, protein Hox, dan retinoic acid (RA). Molekul tersebut menempel pada urutan promotor atau enhancer untuk mengendalikan ekspresi gen Hox pada waktu atau lokasi tertentu selama perkembangan jaringan saraf pusat (Leite-Castro et al., 2014).

Molekul Krox20 mempengaruhi rhombomere bernomor ganjil. Krox20 merupakan regulator positif bagi Hoxa2 dan Hoxb2 di rhombomere r3 dan r5 pada tikus (Leite-Castro dkk, 2014) dan pada zebrafish (Torbey et al., 2018).



Sumber: Torbey et al. (2018)

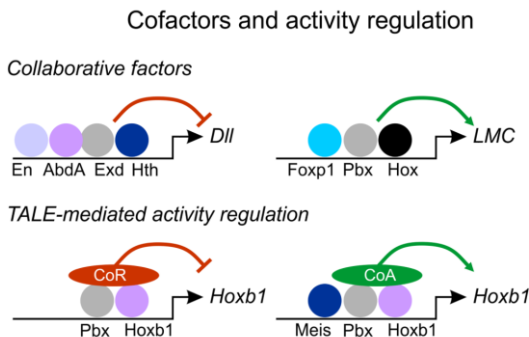
Gambar 5. Molekul Krox 20 sebagai Enhancer pada Ikan Zebrafish dan Tikus

Krml1 berperan dalam segmentasi otak belakang. Faktor ini juga bergabung dengan enhancer yang mengatur ekspresi Hoxa3 di r5 dan r6. Krml1 juga bergabung dengan enhancer tertentu yang mengatur Hoxb3 di r5 (Leite-Castro et al., 2014).

3. Kofaktor yang Berhubungan dengan Gen Hox

Satu hal penting dalam pengaturan fungsi gen Hox adalah gen Hox ikut menentukan aktivitas yang khusus bagi tiap tipe sel di sistem saraf pusat. Masih perlu banyak penelitian dalam bidang ini. Salah satu penyebab adalah karena protein yang dihasilkan oleh gen Hox tersebar di berbagai tipe sel yang berbeda, sehingga keberadaan protein tersebut tidak langsung menunjukkan adanya perbedaan fungsi protein itu di berbagai sel yang berbeda. Menurut Philipidou & Dasen (2013), satu cara untuk mengetahui peran gen Hox secara spesifik adalah dengan mengetahui kofaktor yang bergabung dengannya.

Ada beberapa jenis kofaktor, misalnya three amino acid loop extension (TALE). Protein dari gen Hox memiliki ikatan kuat dengan molekul TALE. Adanya ikatan ini memperpanjang urutan basa pengenalan DNA. Dengan demikian, maka jumlah sasaran bagi protein Hox semakin sedikit dan mudah dipelajari. Contoh kofaktor dalam kelompok TALE adalah Pbx dan Meis.



Sumber: Phillipidou & Dasen (2013)

Gambar 6. Peran Kofaktor Meis dan Pbx dalam Transkripsi Gen Hox

Seperti pengaturan kofaktor pada gen lain, pengaturan oleh gen Hox juga meliputi adanya jalur convergen dan divergen. Kofaktor Meis berfungsi melepas *corepresor* dari protein Pbx dan mendatangkan *coactivator*. Pengamatan pada Zebra Fish menunjukkan bahwa kofaktor Meis ikut mengatur pola dan segmentasi otak belakang. Akan tetapi percobaan pada tikus mutan tanpa Meis menunjukkan tidak adanya kerusakan pada sistem saraf pusat (Phillipidou & Dasen, 2013).

4. Efektor yang Mempengaruhi Gen Hox

Protein dari gen Hox menghasilkan faktor transkripsi yang berperan dalam pengaktifan berbagai reaksi yang mengaktifkan konektivitas antar neuron (Gambar 5). Mutasi gen Hox1 dan Hox2 menyebabkan gangguan pada sejumlah faktor transkripsi, seperti Phox2b, protein NKX, dan Pax6. Gen

Hox1b juga mempengaruhi GATA2 dan GATA3. Hox3 menghasilkan identitas motor neuron bagian somatik dengan cara upregulasi molekul Olig2 dan Hb9. Upregulasi berarti kenaikan jumlah reseptor karena menurunnya kadar hormon. Peristiwa ini mengakibatkan sel target menjadi lebih sensitif (Philipidou & Dasen, 2013).

Pada batang saraf, efektor yang menjadi target utama protein Hox di motor neuron adalah factor transkripsi Foxp1. Protein dari gen Hox menaikkan kadar Foxp1 untuk mengatur hasil akhir dari lateral motor column (LMC). Hoxc9 menurunkan kadar Foxp1 untuk menentukan bentuk akhir PGC (Philipidou & Dasen, 2013).

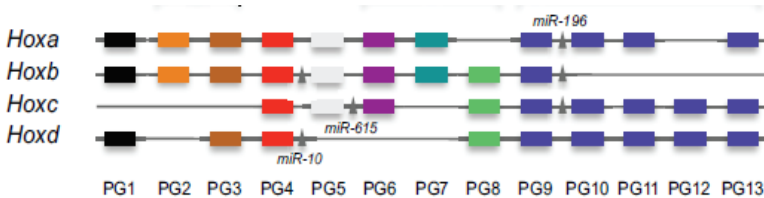
5. Epigenetik

Epigenetik merupakan sifat fenotipe yang diwariskan, namun tidak disebabkan perubahan struktur DNA. Contohnya adalah penambahan satu gugus metil (CH_3) pada satu basa DNA suatu gen. Susunan DNA gen itu tidak berubah, namun transkripsi gen itu akan berubah (Griffith et al., 2000).

Salah satu contoh peristiwa epigenetik dalam aktivitas gen Hox adalah melalui molekul microRNA atau miRNA. miRNA merupakan molekul RNA yang tidak menghasilkan kode genetik. Panjang satu miRNA adalah sekitar 22 nukleotida. Molekul miRNA mengatur transkripsi dengan menempelkan gugus basanya pada molekul RNA yang komplementer. Beberapa gen Hox menghasilkan miRNA. Kemudian miRNA tersebut menempel pada RNA tertentu sehingga aktivitas RNA tersebut berubah. Akibatnya terjadi perubahan ekspresi suatu gen, walaupun struktur gennya tidak berubah, sebagaimana peristiwa epigenetik lainnya (Yekta, Tabin, & Bartel, 2008).

Pada vertebrata khususnya tikus, ada tiga jenis miRNA yang berperan. Ketiga miRNA itu adalah miR-196, miR-10, dan miR-615. Pada Gambar 7 dapat terlihat bahwa posisi gen penghasil miR-196 berada di antara gen Hox9 dan

gen Hox10. Gen penghasil miR-196 berada pada tiga paralog, yaitu, yaitu Hoxa, Hoxb, dan Hoxc (Mallo & Alonso, 2013).



Sumber: Mallo & Alonso, 2013

Keterangan: paralog gen Hox ditunjukkan dengan tulisan PG yang disertai angka

Gambar 7. Posisi miRNA di Gen Hox

Dalam transkripsi gen Hox, miRNA berperan dalam pembentukan jaringan saraf. miR-196 berpengaruh pada gen Hoxb8. Pada ikan Zebra Fish, diketahui bahwa miR-10 berpengaruh terhadap gen Hoxb1a dan gen Hoxb3a. Adapun fungsi miR-615 belum diketahui (Mallo & Alonso, 2013).

6. Penyakit Akibat Kelainan Gen Hox

Menurut Quinonez & Innis (2013), diketahui ada mutasi gen pada 10 dari 39 gen Hox yang menyebabkan terjadinya penyakit. Gen Hox yang diketahui dapat mengalami mutasi adalah Hoxa1, Hoxa2, Hoxa11, Hoxa13, Hoxb1, Hoxb13, Hoxc13, Hoxd4, Hoxd10, dan Hoxd13. Fenotipe dari adanya mutasi tersebut bervariasi, dari mulai adanya gangguan perkembangan jari tangan dan kaki, gangguan perkembangan jantung, hingga keterbelakangan intelektual.

Setidaknya sudah ditemukan dua penyakit akibat mutasi pada gen Hoxa1 yaitu: (1) *Sindrom Bosley-Salih-Alorainy* dan (2) *Sindrom Athabaskan brainstem dysgenesis*. *Sindrom Bosley-Salih-Alorainy* merupakan penyakit yang disebabkan karena mutasi pada gen Hoxa1. Pada awalnya, penyakit ini

ditemukan pada keluarga keturunan Arab Saudi dan Turki. Penyakit ini ditandai dengan terjadinya *congenital horizontal gaze palsy*, gangguan pendengaran, malformasi pada arteri carotid, dan autisme. Beberapa individu memiliki kelainan pada jari tangan atau kaki (Quinonez & Innis, 2013). Sedang *athabascan brainstem dysgenesis syndrome* merupakan penyakit yang pada awalnya diketahui pada keluarga keturunan Athabasca. Ciri penyakit ini yang terpenting adalah keterbelakangan intelektual. Selain itu ada juga gejala berupa *horizontal gaze palsy* dan gangguan pendengaran (Quinonez & Innis, 2013).

PENUTUP

Gen Hox berperan dalam pembentukan jaringan di otak belakang dan batang saraf. Di otak belakang, gen Hox berperan dalam segmentasi rhombomere. Gen Hox menghasilkan faktor transkripsi yang mengaktifkan gen lain dalam mengatur segmentasi rhombomere. Peran penting gen Hox adalah pada sifat kolinearitasnya. Selain itu, peranan gen Hox dalam mengatur perkembangan sel saraf dapat melalui regulasi trans maupun melalui regulasi cis. Dalam kedua regulasi itu, gen Hox dan protein yang dihasilkannya berperan dalam membantu transkripsi gen lain. Dengan demikian, kelainan pada gen Hox dapat menyebabkan suatu penyakit kelainan fisik maupun disorientasi atau kelemahan intelektual.

REFERENSI

- Bonito, M., Glover, J. C., & Studer, M. (2013). Hox genes and region-specific sensorimotor circuit formation in the hindbrain and spinal cord. *Developmental Dynamics*, 242(12), 1348-1368.
- Carroll, S. B. (1995). Homeotic genes and the evolution of arthropods and chordates. *Nature*, 376(6540), 479.
- Cecchi, C., Mallamaci, A., & Boncinelli, E. (2004). Otx and Emx homeobox genes in brain development. *International Journal of Developmental Biology*, 44(6), 663-668.
- Deschamps, J., & van Nes, J. (2005). Developmental regulation of the Hox genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development*, 132(13), 2931-2942.
- Diki, D., (1995). *Analisis sitogenetika penderit Leukemia Mieloid Kronik* (Skripsi). Universitas Padjadjaran, Bandung.
- Durston, A. J. (2012). Hox Genes: Master Regulators of the Animal Bodyplan. In K. Sato (Ed), *Embryogenesis* (pp 131-150). ISBN: 978-953-51-0466. InTechOpen. Diakses melalui <https://www.intechopen.com/books/embryogenesis/hox-homeotic-selector-genes-key-regulators-of-embryogenesis>.
- Evans-Martin, F. (2010). *The nervous system*. Brainerd, Minn: Chelsea House Publisher.
- Griffiths, A. J. F., Miller, J. H., Suzuki, D. T., Lewontin, R. C., & Gelbart, W. M. (2000). *An introduction to genetic analysis*. New York: W. H. Freeman & Company.

- Hutlet, B., Theys, N., Coste, C., Ahn, M. T., Doshishti-Agolli, K., Lizen, B., & Gofflot, F. (2014). Systematic expression analysis of Hox genes at adulthood reveals novel patterns in the central nervous system. *Brain Struct Funct*, 221:1223-43.
- Krumlauf, R. (1994). Hox genes in vertebrate development. *Cell*, 78(2), 191-201.
- Leite-Castro, J., Rodrigues, P. N., & Freitas, R. (2014). Hox gene regulation in vertebrates. *Trends Dev. Biol.*, 8, 77-95.
- Mallo, M. & Alonso, C. R. (2013). The regulation of Hox gene expression during animal development. *Development*, 140, 3951-3963.
- McGinnis, W. & Krumlauf, R. (1992). Homeobox genes and axial patterning. *Cell*, 68, 283-302.
- Morgan, J. F. & Bloom, O. (2006). *Cells of the nervous system*. Philadelphia: Chelsea House Publisher.
- Neijts, R., & Deschamps, J. (2017). At the base of colinear Hox gene expression: cis-features and trans-factors orchestrating the initial phase of Hox cluster activation. *Developmental Biology*, 428(2), 293-299.
- Nolte, C. & Krumlauf, R. (2007). Expression of Hox genes in the nervous system of vertebrates. In *HOX gene expression* (pp. 14-41). New York: Springer.
- Parker, H. J., Bronner, M. E., & Krumlauf, R. (2016). The vertebrate Hox gene regulatory network for hindbrain segmentation: Evolution and diversification: Coupling of a Hox gene regulatory network to hindbrain segmentation is an ancient trait originating at the base of vertebrates. *Bioessays*, 38(6), 526-538.

- Philippidou, P., & Dasen, J. S. (2013). Hox genes: choreographers in neural development, architects of circuit organization. *Neuron*, 80(1), 12-34.
- Quinonez, S. C. & Innis, J. W. (2014). Human HOX gene disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111(1), 4-15.
- Rogers, K. (2011). The brain and the nervous system. New York: The Britannica Educational Publishing.
- Roux, M., & Zaffran, S. (2016). Hox genes in cardiovascular development and diseases. *Journal of Developmental Biology*, 4(2), 14.
- Tischfield, M. A., Bosley, T. M., Salih, M. A., Alorainy, I. A., Sener, E. C., Nester, M. J., Oystreck, D. T., Chan, W., Andrews, C. , Erickson, R. P., & Engle, E. C. (2005). Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nature Genetics*, 37(10), 1035.
- Torbey, P., Thierion, E., Collombet, S., de Cian, A., Desmarquet-Trin-Dinh, C., Dura, M., ... Gilardi-Hebenstreit, P. (2018). Cooperation, cis-interactions, versatility and evolutionary plasticity of multiple cis-acting elements underlie krox20 hindbrain regulation. *PLoS genetics*, 14(8). 1-23.
- United Nations, (2017). The Sustainable Development Goals Report 2017. Diakses melalui <http://sdgactioncampaign.org/wp-content/uploads/2017/07/TheSustainableDevelopmentGoalsReport2017.pdf>
- Weaver, R. F. (2005). *Molecular biology*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill Company.

- WHO. (2018). The sustainable development goals report 2018. Diakses melalui https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2018/thesustainabledevelopmentgoalsreport2018.pdf_
- Yekta, S., Tabin, C. J. & Bartel, D. P. (2008). MicroRNAs in the Hox network: an apparent link to posterior prevalence. *Nat. Rev. Genet*, 9, 789-796.